


Available features	
1 / 1 FAMPAT - Patent Families - ?QUESTEL-ORBIT	
DE2046992 - Isoindolinophenyl-alkanoic acid esters and salts - - antiphlogistic, antipyre...	
FAN	20042723135810
PN	 DE2046992 A1 19720330 [DE2046992]
TI	Isoindolinophenyl-alkanoic acid esters and salts - - antiphlogistic, antipyretic and analgesic agents
AP	1970DE-2046992 19700924
PR	1970DE-2046992 19700924
ICAA	C07D-209/44 [2006-01 A - I R M EP]
ICCA	C07D-209/00 [2006 C - I R M EP]
EC	C07D-209/44
IDT	124HC2B2
AB	(DE2046992) 3-Substd. 4-isoindolinophenyl-acetic, -propionic and -butyric acids of formula: (where Z is free or esterified H, Mr or Et and R11 is H, Me, F, Cl or Br) are antiphlogistic, antipyretic, analgesic agents also exhibiting bacteriostatic, bactericidal, antiprotozal, diuretic, antiglycaemic, choleric, anticholesterolaemic activities and protection against irradiation, and are prepd. e.g. by oxidn. of the cpds. in which Z is CHO or CH2OH in presence of metal catalysts.
UP	2000-08

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d, 27/48

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.: 12 p, 2

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 2046 992

Aktenzeichen: P 20 46 992.5

Anmeldetag: 24. September 1970

Offenlegungstag: 30. März 1972

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: —

⑰

Land: —

⑱

Aktenzeichen: —

⑤4

Bezeichnung: Isoindolin-Derivate

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder: Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

⑦2

Als Erfinder benannt: Borck, Joachim, Dipl.-Chem. Dr.; Dahm, Johann, Dipl.-Chem. Dr.;
Hovy, Jan Willem, Dr.; Schorscher, Ernst, Dr.; 6100 Darmstadt

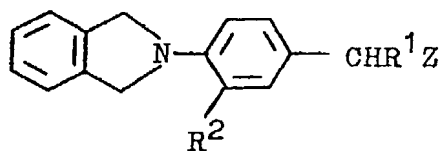
DT 2046 992

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

22. September 1970

Isoindolin-Derivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

Z eine freie oder veresterte
Carboxylgruppe,

R¹ H, CH₃ oder C₂H₅ und

R² H, CH₃, F, Cl oder Br
bedeuten,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze bei guter Verträglichkeit eine hervorragende antiphlogistische Wirkung besitzen, die von einer guten analgetischen und antipyretischen Wirkung begleitet ist. Ferner treten bakteriostatische, bakterizide, antiprotozoäre, diuretische, blutzuckersenkende, choleretische, cholesterinspiegelsenkende und Strahlenschutz-Wirkungen auf. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können daher als Arzneimittel und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittel verwendet werden.

2046992

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 und Z die oben angegebene Bedeutung haben, sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

Ferner sind Gegenstand der Erfindung die Verbindungen der nachstehenden bevorzugten Formeln Ia bis Ih, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch:

- | | | |
|----|-------|--|
| Ia | Z | eine freie oder veresterte Carboxylgruppe mit insgesamt 1 - 15 C-Atomen bedeutet; |
| Ib | Z | COOA^1 , |
| | A^1 | H oder eine gegebenenfalls 1 - 2 C-C-Mehrfachbindungen enthaltende und/oder durch A^2 ein- oder mehrfach unterbrochene und/oder verzweigte Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkyl-alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe mit jeweils bis zu 12 C-Atomen und |
| | A^2 | O, S, NH, gegebenenfalls durch OH substituiertes N-Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, N-Aryl mit 6 - 10 C-Atomen oder N-Aralkyl mit 7 - 10 C-Atomen |
| | | bedeuten; |
| Ic | Z | COOA^3 und |
| | A^3 | H, Alkyl mit 1 - 6, Dialkylaminoalkyl, Pyrrolidinoalkyl, Piperidinoalkyl oder Morpholinoalkyl mit jeweils bis zu 10 C-Atomen |
| | | bedeuten; |

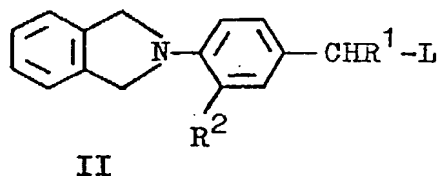
209814/1654

2046992

- Id Z COOA⁴ und
 A⁴ H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen
 bedeuten;
- Ie Z COOH bedeutet;
- If R¹ CH₃ bedeutet;
- Ig R² CH₃, Cl oder Br bedeutet;
- Ih Z COOA⁴,
 R¹ CH₃,
 R² Cl und
 A⁴ H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen
 bedeuten.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Isoindolin-Derivaten der Formel I sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

eine Verbindung der Formel II



worin

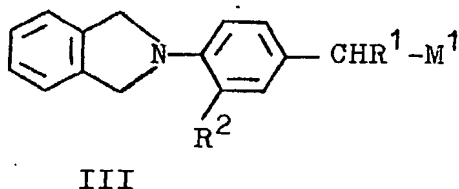
L CHO oder CH₂OH bedeutet
 und
 R¹ und R² die oben angegebene
 Bedeutung haben,

mit oxydierenden Mitteln behandelt,

209814/1654

2046992

oder daß man eine Verbindung der Formel III



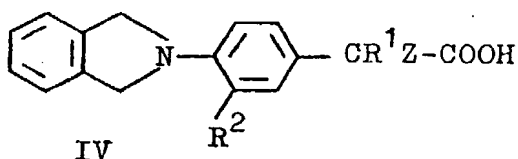
worin

M¹ ein Äquivalent eines Metallatoms oder Mg-Hal und

Hal Cl, Br oder J bedeuten und R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit CO₂ umgesetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel IV

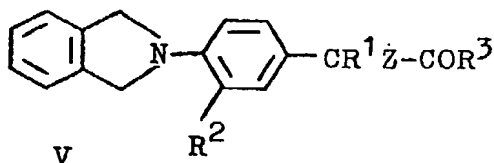


worin

R¹, R² und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit decarboxylierenden Mitteln behandelt,

oder daß man eine Verbindung der Formel V



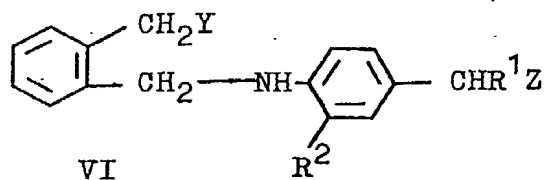
worin

R³ H, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen oder Phenyl bedeutet und

R¹, R² und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einer starken Base behandelt,

oder daß man eine Verbindung der Formel VI

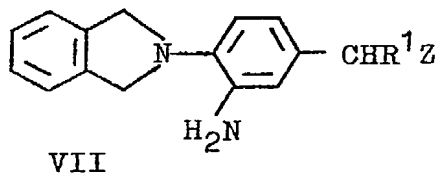


worin

Y Hal, NH₂, eine gegebenenfalls reaktionsfähig veresterte oder verätherte Hydroxygruppe bedeutet, und
R¹, R² und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit cyclisierenden Mitteln behandelt,

oder daß man in einer Verbindung der Formel VII

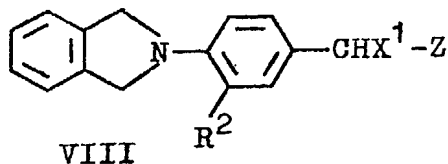


worin

R¹ und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

die Aminogruppe nach Diazotierung gegen den Rest R² austauscht,

oder daß man eine Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX



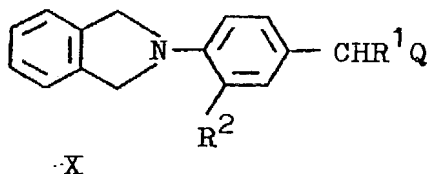
IX

2046992

worin
 der eine der Reste X^1 bzw. X^2 ein Äquivalent eines Metall-
 atoms, $MgHal$, CdR^4 oder ZnR^4 ,
 der andere Hal und
 R^4 CH_3 oder C_2H_5 bedeuten und
 R^1 , R^2 und Z die oben angegebene Bedeu-
 tung haben,

umsetzt,

oder daß man in einer Verbindung der Formel X



worin
 Q eine gegebenenfalls funktionell
 abgewandelte $COOH$ -Gruppe be-
 deutet und
 R^1 und R^2 die oben angegebene
 Bedeutung haben,

den Rest Q durch Behandeln mit solvolysierenden, thermoly-
 sierenden oder esterbildenden Mitteln in den Rest Z umwan-
 delt, oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende
 Verbindung, worin sich jedoch zusätzlich eine oder mehrere
 reduzierbare und/oder durch Wasserstoff ersetzbare Gruppen
 und/oder C-C-Mehrfachbindungen und/oder eine C=N-Doppel-
 bindung befinden, mit reduzierenden Mitteln behandelt und/
 oder eine Verbindung der Formel I in ihre Racemate und/oder
 optischen Antipoden spaltet und/oder eine Verbindung der
 Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in ihre
 physiologisch unbedenklichen Salze überführt und/oder eine
 Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Base bzw.
 Säure aus ihren Salzen in Freiheit setzt.

209814/1654

In den vorstehenden Formeln bedeutet Z vorzugsweise eine freie, aber auch eine veresterte COOH-Gruppe, worin der Alkohol-Teil vorzugsweise 1 - 14 C-Atome hat. Falls man annimmt, daß die freien Carbonsäuren der Formel I ($Z = \text{COOH}$) die eigentlich physiologisch wirksamen Verbindungen sind und daß die entsprechenden Ester unter physiologischen Bedingungen zu den freien Carbonsäuren verseift werden können, ist die Art der Estergruppe nicht kritisch, so lange sie nur physiologisch unbedenklich ist. Selbstverständlich ist es jedoch möglich, durch geeignete Auswahl der Estergruppe zusätzliche physiologische Effekte zu erzielen, z. B. Depoteffekte durch Verwendung langkettiger oder schwer verseifbarer Alkoholreste; Löslichkeitsverbesserungen durch Einbau polarer Gruppen (O-Atome, N-Atome); zusätzliche pharmakologische Wirkungen durch Veresterung der Säuren I ($Z = \text{COOH}$) mit OH-Verbindungen, die eigene pharmakologische Wirkungen zeigen (z. B. Pyridoxin, corticoid wirksame 21-Hydroxysteroiden usw.).

Insbesondere bedeutet Z COOA^1 , COOA^3 oder COOA^4 .

Der Rest A^1 , der seiner Definition nach auch durch OH, SH oder NH_2 ein- oder mehrfach substituiert sein kann, bedeutet vorzugsweise:

Wasserstoff; Alkyl, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isoamyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Äthylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl; Alkenyl, z. B. Vinyl, Allyl, Crotyl; Alkynyl, z. B. Propargyl; Hydroxyalkyl, z. B. 2-Hydroxyäthyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl; Alkoxyalkyl, z. B. 2-Methoxyäthyl, 2-Äthoxyäthyl, 3-Oxa-5-hydroxypentyl, 3-Oxa-5-methoxy-pentyl,

3-Oxa-5-butoxy-pentyl, 3,6-Dioxa-8-hydroxy-octyl, 3,6-Dioxa-8-methoxy-octyl, 3,6-Dioxa-8-äthoxy-octyl, 3-Oxa-5-äthoxy-pentyl; Aminoalkyl, z. B. 2-Aminoäthyl, 3-Aminopropyl; Dialkylaminoalkyl, z. B. 2-Dimethylaminoäthyl, 2-Diäthylaminoäthyl, 2-Di-n-propylaminoäthyl, 3-Dimethylaminopropyl, 3-Diäthylaminopropyl, 2-Methyl-3-diäthylaminopropyl; 4-Dimethylaminobutyl, 4-Diäthylaminobutyl; Cycloalkyl, z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl; Cycloalkyl-alkyl, z. B. 2-Cyclohexyläthyl, 3-Cyclohexylpropyl; Aza-cycloalkyl, z. B. N-Methylpiperidyl-(4); Aza-cycloalkyl-alkyl und verwandte Reste, z. B. (N-Methylpiperidyl-3)-methyl, 2-(N-Methylpiperidyl-2)-äthyl, 2-Pyrrolidinoäthyl, 2-Piperidinoäthyl, 2-Homopiperidinoäthyl, 2-Morpholinoäthyl, 2-Thiomorpholinoäthyl, 2-(N-Methylpiperazino)-äthyl, 2-(N-Äthylpiperazino)-äthyl, 2-(N-Phenylpiperazino)-äthyl, 2-(N-2-Hydroxyäthylpiperazino)-äthyl, 2-(N-Methylhomopiperazino)-äthyl, 2-Pyrrolidinopropyl, 3-Pyrrolidinopropyl, 2-Piperidinopropyl, 3-Piperidinopropyl, 2-(N-Methylpiperazino)-propyl, 2-(N-Methylpiperazino)-propyl, 3-(N-Äthylpiperazino)-propyl, 3-(N-Phenylpiperazino)-propyl, 2-Morpholino-propyl, 3-Morpholino-propyl, 3-Thiomorpholino-propyl, 2-Methyl-3-pyrrolidino-propyl, 2-Methyl-3-piperidino-propyl, 2-Methyl-3-morpholino-propyl; Mercaptoalkyl, z. B. 2-Mercaptoäthyl; Alkylmercaptoalkyl, z. B. 2-Methylmercaptoäthyl, 2-Äthylmercaptoäthyl, 3-Methylmercaptopropyl, 3-Äthylmercaptopropyl; Aryl, z. B. Phenyl, o-Tolyl, m-Tolyl, p-Tolyl, p-Äthylphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl; Aralkyl, z. B. Benzyl, p-Methylbenzyl, 1-Phenyläthyl, 2-Phenyläthyl.

M¹ steht bevorzugt für MgCl, MgBr, MgJ oder Li, ferner für ein Äquivalent von Zn oder Cd. Y ist vorzugsweise Cl oder Br;

es kann aber auch z. B. NH_2 , OH, J, Alkylsulfonyloxy mit insbesondere 1 - 6 C-Atomen (z. B. Methansulfonyloxy), Arylsulfonyloxy mit insbesondere 6 - 10 C-Atomen (z. B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy), Acyloxy mit insbesondere 1 - 7 C-Atomen (z. B. Acetoxy, Benzoyloxy) oder eine verätherte OH-Gruppe mit insbesondere 1 - 7 C-Atomen (z. B. Methoxy, Benzyloxy) bedeuten.

Die Aldehyde bzw. Alkohole der Formel II (erhältlich z. B. durch Umsetzung von sonst der nachstehenden Formel XII entsprechenden Verbindungen, worin jedoch statt Z eine CH_2OH - oder CHO-Gruppe steht, mit o-Xylylendibromid) können zu den Carbonsäuren der Formel I ($\text{Z} = \text{COOH}$) wie in der Literatur beschrieben oxydiert werden, insbesondere mit Luft oder Sauerstoff, bevorzugt unter Zusatz von Katalysatoren wie Mn, Co, Fe, Ag, V_2O_5 ; mit Ag_2O , bevorzugt zusammen mit CuO; mit H_2O_2 , bevorzugt in Gegenwart von Alkalien; mit organischen Persäuren, wie Peressigsäure, Perbenzoesäure oder Perphthalsäure; mit KMnO_4 in saurem, neutralem oder alkalischem Milieu, gegebenenfalls unter Zusatz von MgSO_4 ; mit Chromsäure oder CrO_3 , bevorzugt in Eisessig, gegebenenfalls unter Zusatz von Benzol oder Schwefelsäure; mit salpetriger Säure, mit bevorzugt 2 - 68 %iger Salpetersäure, gegebenenfalls unter Druck (bis zu 100 at); mit Stickoxiden; oder mit geschmolzenem NaOH und/oder KOH und O_2 in der Schmelze; oder mit Hypohalogeniten. Bei diesen Oxydationen arbeitet man bevorzugt in inerten Lösungsmitteln, wie Wasser, Essigsäure, Dioxan, Benzol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Äthanol, Methanol, oder in Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -30° und 300° , zweckmäßig bei Raumtemperatur.

2046992

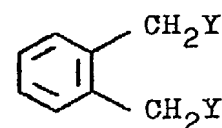
Metallorganische Verbindungen der Formel III (worin M^1 bevorzugt Li oder $MgHal$ bedeutet) sind erhältlich durch Metallierung von entsprechend substituierten Benzylhalogeniden, insbesondere mit Alkali- oder Erdalkalimetallen, bevorzugt mit Lithium oder Magnesium, oder mit Cadmium- oder Zinkdialkylverbindungen. Diese liefern mit festem oder gasförmigem CO_2 nach bekannten, in der Literatur beschriebenen Methoden die Carbonsäuren der Formel I ($Z = COOH$). Die Metallierung, beispielsweise die Grignardierung, erfolgt in Lösungsmitteln wie Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder deren Gemischen mit aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol bei Temperaturen zwischen vorzugsweise -10° und der Siedetemperatur der verwendeten Lösungsmittel. Bevorzugt setzt man einen großen Überschuß eines Gemisches von Magnesiumspänen und Magnesiumpulver ein und leitet schon während der Grignardierung einen kräftigen Kohlendioxidstrom durch das Reaktionsgemisch, um eine metallorganische Synthese der gebildeten Grignard-Verbindungen mit noch nicht umgesetztem Halogenid zurückzudrängen.

Verbindungen der Formel IV, herstellbar z. B. durch thermische Zersetzung von entsprechend substituierten Aryloxal-essigsäure-dialkylestern (entsprechend IV, aber $-CR^1(COO-Alkyl)-CO-COOAlkyl$ statt $-CR^1Z-COOH$) und anschließende partielle oder völlige alkalische Verseifung, können, wie in der Literatur beschrieben ist, beispielsweise durch trockenes Erhitzen oder durch Erwärmen in Lösungsmitteln, wie Wasser, Äthanol, Dioxan oder Xylol, auf Temperaturen zwischen 50 und 250° zu den Verbindungen der Formel I decarboxyliert werden. Zweckmäßig erhitzt man bis zum Ende der Kohlendioxidentwicklung.

209814/1654

Isoindolinderivate der Formel I sind ferner durch Säurespaltung von 3-Ketosäurederivaten der Formel V nach in der Literatur beschriebenen Methoden erhältlich. Ketoester der Formel V (Z = veresterte COOH-Gruppe) können z. B. hergestellt werden durch Kondensation von niederen Fettsäure- oder Benzoessäureestern mit Nitrilen entsprechend der Formel I (CN anstelle von Z), Umwandlung derselben in Salze (z. B. Hydrochloride) von Imidoäthern entsprechend der Formel I (C=NH(Oalkyl) anstelle von Z) und partielle Hydrolyse. Die Säurespaltung von V erfolgt durch Behandeln mit einer starken Base wie NaOH, KOH oder Ca(OH)_2 in Lösungsmitteln wie Wasser, Methanol, Äthanol, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder Gemischen derselben bei Temperaturen zwischen -10 und 200° . Will man die freien Carbonsäuren I (Z = COOH) erhalten, so kocht man vorzugsweise einige Stunden in wässriger oder wässrig-alkoholischer Lösung.

Verbindungen der Formel VI können nach bekannten Methoden zu Verbindungen der Formel I cyclisiert werden, z. B. durch Erhitzen in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators. Verbindungen der Formel VI sind erhältlich z. B. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XI

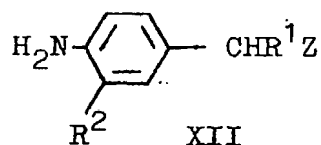


XI

worin

Y die oben angegebene Bedeutung hat, die beiden Gruppen Y jedoch gleich oder verschieden sein und zusammen auch O oder NH bedeuten können,

mit einer Verbindung der Formel XII



worin
 R^1 , R^2 und Z die oben angegebene
 Bedeutung haben.

Als Verbindungen der Formel XI sind diejenigen mit gleichen Gruppen Y bevorzugt, z. B. o-Xylylenchlorid, o-Xylylenbromid, ferner o-Xylylenjodid, Phthalylalkohol (o-Hydroxymethylbenzylalkohol) und dessen reaktive Ester, z. B. dessen Bis-methansulfonat oder Bis-p-toluolsulfonat, o-Xylylendiamin, Phthalan (Isocumaran) oder Isoindolin. Aber auch solche mit verschiedenen Gruppen Y sind zur Herstellung der Verbindungen VI geeignet, z. B. o-Chlormethylbenzylalkohol, o-Brommethylbenzylalkohol, o-Methoxymethylbenzylbromid, o-Chlormethylbenzylbromid.

Für die Cyclisierung von VI eignen sich als Lösungsmittel z. B. Wasser, niedere aliphatische Alkohole (wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, n-Butanol), Glykole (wie Äthylenglykol), Äther (wie Diäthyl- oder Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan), aliphatische (wie Petroläther, Hexan) oder aromatische (wie Benzol, Toluol, Xylol) Kohlenwasserstoffe, halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie Chloroform, Chlorbenzol), Nitrile (wie Acetonitril), Amide (wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid), Sulfoxide (wie Dimethylsulfoxid) oder Gemische dieser Lösungsmittel. Man cyclisiert in der Regel bei Temperaturen zwischen 0 und 300°, vorzugsweise zwischen Raum- und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, die man durch Anwendung von Druck (bis zu 200 at)

gewünschtenfalls erhöhen kann. Die Auswahl des Katalysators richtet sich nach der Art der abzusplittenden Verbindung HY. Für $Y = \text{Hal}$ sind basische Katalysatoren bevorzugt, z. B. anorganische (Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate oder -alkoholate wie NaOH , KOH , LiOH , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Li_2CO_3 , NaOCH_3 , KOCH_3 , NaOC_2H_5 , KOC_2H_5 , K-tert.-Butylat) oder organische (z. B. tertiäre Basen wie Triäthylamin, Pyridin, Picoline, Chinolin). Für $Y = \text{OH}$, Alkoxy, Acyloxy, Alkyl- oder Arylsulfonyloxy, empfehlen sich dagegen saure Katalysatoren z. B. anorganische Säuren (wie Schwefelsäure, Polyphosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure) und/oder organische Säuren (wie Ameisen-, Essig-, Propion- oder p-Toluolsulfonsäure), die im Überschuß auch gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können; in der Regel sind für die Cyclisierung dieser Stoffe kräftigere Bedingungen erforderlich. Verbindungen VI ($Y = \text{NH}_2$) spalten beim Erhitzen (z. B. Schmelzen) Ammoniak ab, wobei die gewünschten Isoindoline entstehen.

Eine bevorzugte Arbeitsweise ist es, die Verbindungen der Formel VI nicht zu isolieren, sondern sie in statu nascendi mit oder ohne Lösungsmittel herzustellen (z. B. aus XI und XII) und direkt zu Verbindungen der Formel I zu cyclisieren. Die Verwendung eines Katalysators, z. B. einer Base, wie NaOH , KOH , Natrium- oder Kaliumcarbonat ist möglich, aber nicht unbedingt erforderlich; es ist auch möglich, einen Überschuß der Aminoverbindung XII an Stelle der Base zu verwenden.

Besonders vorteilhaft ist die Umsetzung von o-Xylylenbromid mit XII in einem siedenden Alkohol in Gegenwart von K_2CO_3 , wobei als Zwischenprodukte Verbindungen VI ($Y = \text{Br}$) ent-

stehen, die in situ cyclisiert, werden. Unter diesen Bedingungen ist die Reaktion nach etwa 1 - 12 Stunden beendet.

In Diazoniumverbindungen der Formel VII kann die Diazoniumgruppierung nach in der Literatur beschriebenen Methoden gegen Fluor, Chlor oder Brom ausgetauscht werden. Die Verbindungen der Formel VII sind erhältlich nach in der Literatur beschriebenen Methoden durch Diazotierung entsprechender Aminoverbindungen (Formel I, NH_2 statt R^2), z. B. in salzsauren oder bromwasserstoffsäuren wässrigen Lösungen durch Zugabe der berechneten Menge eines anorganischen Nitrits, vorzugsweise NaNO_2 oder KNO_2 bei Temperaturen zwischen -20° und $+5^\circ$, oder in inerten organischen Lösungsmitteln, wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylenglykoldimethyläther, Äthylenglykoldiäthyläther, Diäthylenglykoldimethyläther oder Diäthylenglykoldiäthyläther durch Zugabe eines organischen Nitrits, wie n-Butylnitrit, n-Amylnitrit oder Isoamylnitrit bei Temperaturen zwischen -20° und $+5^\circ$.

Zur Einführung eines Fluoratoms diazotiert man beispielsweise in wasserfreier Flußsäure und erwärmt anschließend, oder man setzt die Diazoniumsalze mit HBF_4 zu den schwer löslichen Diazoniumtetrafluoroboraten um, die isoliert und thermisch zu den Isoindolinen I ($\text{R}^2 = \text{F}$) zersetzt werden können.

Die Diazoniumgruppe wird gegen Chlor bevorzugt in wässriger Lösung in Gegenwart von Cu_2Cl_2 nach der Methode von Sandmeyer ausgetauscht. Der Austausch gegen Brom kann beispielsweise in wässriger Lösung in Gegenwart von Cu_2Br_2 nach Sandmeyer oder durch Umsetzung mit Brom in das Diazoniumperbromid und nachfolgendes Kochen in Lösungsmitteln, wie Wasser oder

niederen Alkoholen, erfolgen. Es gelingt aber auch, die Diazoniumbromide mit HgBr_2 in die Diazonium-Quecksilberbromide zu überführen und diese thermisch zu den gewünschten Bromverbindungen zu zersetzen.

Man kann zur Synthese von Verbindungen der Formel I ferner eine metallorganische Verbindung der Formel VIII (X^1 = Äquivalent eines Metallatoms oder metallorganischer Rest, vorzugsweise Na oder Li), die man durch direkte Metallierung (beispielsweise mit Butyllithium, Phenyllithium, Natriumhydrid, Natriumamid oder metallischem Natrium oder Magnesium) der entsprechenden Wasserstoff- oder Halogenverbindungen (VIII, H bzw. Hal an Stelle von X^1) erhält, mit einem Alkylhalogenid der Formel IX in inerten Lösungsmitteln, wie Benzol, Xylol, Dioxan oder Tetrahydrofuran umsetzen. Bevorzugt setzt man dem Reaktionsgemisch einen Friedel-Crafts-Katalysator, wie AlCl_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 , zu.

Andererseits kann man eine Halogenverbindung der Formel VIII (X^1 = Hal) mit einer Metallverbindung der Formel IX (X^2 = Äquivalent eines Metallatoms oder metallorganischer Rest), insbesondere mit einem Alkalimetallderivat, wie Lithium- oder Natriummethyl oder -äthyl, oder mit einer Grignardverbindung, wie Methyl- oder Äthylmagnesiumjodid, unter analogen Bedingungen alkylieren.

Verbindungen der Formel I sind weiterhin durch Solvolyse, Thermolyse, Veresterung oder Umesterung von Verbindungen der Formel X erhältlich. In diesen bedeutet Q insbesondere einen der folgenden Reste (worin R^5 und R^6 jeweils Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise CH_3 oder C_2H_5 , bedeuten und diese

2046992

Reste gleich oder verschieden und gemeinsam auch Tetramethylen oder Pentamethylen, gegebenenfalls unterbrochen durch O, sein können): COOH ; CHal_3 ; COF ; COHal ; COOR^5 ; $\text{C(OR}^5)_3$; COOAcyl ; CN ; CONH_2 ; CONHR^5 ; CONR^5R^6 ; CONHOH ; C(OH)=NOH ; CONHNH_2 ; CON_3 ; $\text{C(OR}^5)=\text{NH}$; $\text{C(NH}_2)=\text{NNH}_2$; $\text{C(NHNH}_2)=\text{NH}$; CSOH ; COSH ; CSOR^5 ; COSR^5 ; CSNH_2 ; CSNHR^5 oder CSNR^5R^6 .

Funktionelle Derivate (der Formel X) von Verbindungen der Formel I können nach in der Literatur beschriebenen Methoden zu den Verbindungen der Formel I solvolysiert bzw. thermolysiert, insbesondere hydrolysiert werden. Eine Hydrolyse kann in saurem oder gegebenenfalls alkalischem Medium bei Temperaturen zwischen -20° und 300° , vorzugsweise bei der Siedetemperatur des gewählten Lösungsmittels, durchgeführt werden. Als saure Katalysatoren eignen sich beispielsweise Salz-, Schwefel-, Phosphor- oder Bromwasserstoffsäure; als basische Katalysatoren verwendet man zweckmäßig Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat. Als Lösungsmittel wählt man vorzugsweise Wasser; niedere Alkohole wie Methanol, Äthanol; Äther wie Tetrahydrofuran, Dioxan; Amide wie Dimethylformamid; Nitrile wie Acetonitril; Sulfone wie Tetramethylensulfon; oder deren Gemische, besonders die Wasser enthaltenden Gemische. Man kann aber die Säureabkömmlinge z. B. auch in Äther oder Benzol unter Zusatz von starken Basen wie Kaliumcarbonat oder ohne Lösungsmittel durch Verschmelzen mit Alkalien wie KOH und/oder NaOH oder Erdalkalien zu Carbonsäuren der Formel I ($\text{Z} = \text{COOH}$) verseifen.

BAD ORIGINAL

209814/1654

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Verseifung von Thioamiden ($X, Q = CSNR^5R^6$), z. B. der entsprechenden Thiomorpholide, -piperidide, -pyrrolidide, -dimethylamide oder -diäthylamide. Derartige Thioamide sind durch Umsetzung entsprechend substituierter Acetophenone mit Schwefel und dem betreffenden Amin erhältlich. Auch die Amide ($X, Q = CONH_2$), erhältlich durch Reaktion der Acetophenone mit Ammoniumpolysulfid nach der aus der Literatur bekannten Methode von Willgerodt, sind als Ausgangsmaterial gut verwendbar. Man hydrolysiert die Thioamide bzw. Amide bevorzugt durch Erhitzen mit wässriger Salzsäure. Die Thioamide bzw. Amide brauchen dabei nicht notwendigerweise isoliert zu werden; man kann auch das Reaktionsgemisch, in dem sie gebildet sind, direkt der Hydrolyse unterwerfen.

Durch trockenes Erhitzen von insbesondere tertiären Alkylestern der Formel X ($Q = COO\text{-tert. Alkyl}$) auf Temperaturen zwischen 50 und 350° erhält man Säuren der Formel I ($Z = COOH$). Man kann die Thermolyse auch in inerten Lösungsmitteln, wie Benzol, Wasser, Dimethylformamid, Äthylenglykol, Glycerin, Dimethylsulfoxid, Cyclohexanol, bevorzugt unter Zusatz katalytischer Mengen von Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, ausführen.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist die Hydrolyse von Nitrilen ($X, Q = CN$), die in saurem (z. B. mit Essigsäure/HCl) oder alkalischem (z. B. mit KOH in Cyclohexanol) Medium ausgeführt werden kann.

Ester der Formel I ($Z = \text{veresterte Carboxylgruppe}$) können nach in der Literatur beschriebenen Methoden hergestellt werden. So kann man beispielsweise eine Säure der Formel I

(Z = COOH) mit dem betreffenden Alkohol in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Säure, wie HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , Trifluoressigsäure, Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder eines sauren Ionenaustauschers gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie z. B. Benzol, Toluol oder Xylol, bei Temperaturen zwischen 0° und vorzugsweise Siedetemperatur umsetzen. Der Alkohol wird bevorzugt im Überschuß eingesetzt. Bevorzugte Alkohole sind solche der Formeln A^1OH , A^3OH und A^4OH (worin A^1 , A^3 und A^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, aber nicht H bedeuten). Weiterhin kann man in Gegenwart wasserbindender Agentien arbeiten, z. B. von wasserfreien Schwermetallsulfaten (wie $CuSO_4$, $Fe_2(SO_4)_3$, $NiSO_4$, $CoSO_4$, $ZnSO_4$) oder von Molekularsieben. Man kann auch das Reaktionswasser azeotrop entfernen, wobei man vorteilhaft Kohlenwasserstoffe (z. B. Benzol oder Toluol) oder chlorierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Chloroform oder 1,2-Dichloräthan) zusetzt. Unter milden Bedingungen verläuft die Veresterung, wenn man das Reaktionswasser chemisch durch Zusatz vorzugsweise äquimolarer Mengen an Carbodiimiden (z. B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) bindet, wobei man inerte Lösungsmittel wie Äther, Dioxan, Benzol oder 1,2-Dimethoxyäthan verwendet und Basen wie Pyridin zusetzen kann. Die Methylester (bzw. Äthyl- oder Benzylester) können auch durch Umsetzen der freien Säuren nach in der Literatur beschriebenen Methoden mit Diazomethan (bzw. Diazoäthan oder Phenyl Diazomethan) in einem inerten Lösungsmittel wie Äther, Benzol oder Methanol hergestellt werden. Man kann Ester der Formel I (Z = veresterte COOH-Gruppe) auch durch Anlagerung der Carbonsäuren (I, Z = COOH) an Olefine (z. B. Isobutylen, Cyclohexen) oder an Acetylene erhalten. Diese Anlagerung gelingt nach in der Literatur beschriebenen

BAD ORIGINAL

Methoden vorzugsweise in Gegenwart von Katalysatoren (z. B. ZnCl_2 , BF_3 , H_2SO_4 , Arylsulfonsäuren, Pyrophosphorsäure, Borsäure, Oxalsäure) bei Temperaturen zwischen 0 und 200° , Drucken zwischen 1 und 300 at und in inerten Lösungsmitteln wie Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol oder Xylol.

Weiter kann man Ester der Formel I (Z = veresterte COOH-Gruppe) herstellen durch Umsetzen von Metallsalzen der Formel X ($\text{Q} = \text{COOM}^1$), vorzugsweise der Alkalimetall-, Blei- oder Silbersalze, mit dem betreffenden Alkohol entsprechenden Alkylhalogeniden, z. B. solchen der Formel R^5Hal , gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Äther, Benzol oder Petroläther, oder mit Alkylchlorsulfiten, z. B. solchen der Formel R^5OSOCl und Thermolyse der erhaltenen Addukte.

Man kann auch die Säurehalogenide, Anhydride oder Nitrile der Formel X* durch Umsetzung mit einem Alkohol, z. B. einem Alkohol der Formel R^5OH , gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Katalysators oder einer Base wie NaOH , KOH , Ba_2CO_3 , K_2CO_3 oder Pyridin, nach den in der Literatur beschriebenen Methoden in Ester der Formel I (Z = verestertes COOH) umwandeln. Vorzugsweise verwendet man einen Überschuß des betreffenden Alkohols und arbeitet bei Temperaturen zwischen 0° und Siedetemperatur.

Schließlich kann man Ester der Formel I (Z = veresterte COOH-Gruppe) durch Umesterung anderer Ester der Formel X ($\text{Q} = \text{COOR}^7$; R^7 = ein beliebiger organischer Rest) mit einem Überschuß des betreffenden Alkohols oder durch Umsetzung der Carbonsäuren I (Z = COOH) mit beliebigen anderen Estern des betreffenden Alkohols, die vorzugsweise im Überschuß einge-

* ($\text{Q} = \text{COHal}$, COOAcyl oder CN)

EAD ORIGINAL

setzt werden, herstellen. Man arbeitet nach den in der Literatur beschriebenen Umesterungsmethoden, insbesondere in Gegenwart basischer oder saurer Katalysatoren, z. B. Natriumäthylat oder Schwefelsäure, und bei Temperaturen zwischen 0° und vorzugsweise Siedetemperatur.

Von Interesse sind unter den Estern der Formel I ($Z = \text{verestertes COOH}$) solche, die unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbar sind. Genannt seien die Vinyl-, die tert.-Butyl-, die Tetrahydro-2-furyl- und die Tetrahydro-2-pyranylester, die z. B. durch Umsetzung der freien Carbonsäuren mit Acetylen, Isobutylen, 2,3-Dihydrofuran und 2,3-Dihydropyran, insbesondere unter Zusatz von Katalysatoren wie ZnCl_2 , BF_3 , H_2SO_4 , Arylsulfonsäuren, Pyrophosphorsäure, Borsäure oder Oxalsäure bei $0 - 120^{\circ}$ in inerten Lösungsmitteln wie Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder Xylol erhältlich sind.

Weiterhin kann man Ester der Formel I ($Z = \text{verestertes COOH}$) erhalten, indem man Verbindungen der Formel X, worin Q eine Thioester-, Iminoäther-, Oximinoäther-, Hydrazonäther-, Thioamid-, Amidin-, Amidoxim- oder Amidhydrazongruppierung bedeutet, mit verdünnten wässrigen Basen oder Säuren, z. B. Ammoniak, NaOH , KOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , HCl , H_2SO_4 , unter Zusatz des betreffenden Alkohols und Abspaltung von Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Aminen, Hydrazinderivaten oder Hydroxylamin solvolysiert.

Während z. B. die meisten Iminoätherhydrochloride in wässriger Lösung schon bei Raumtemperatur sofort in die Ester und Ammoniumchloride zerfallen, erfolgt die Solvolyse anderer Derivate, z. B. mancher Amidoxime oder Thioamide, bei Temperaturen bis zu 100° .

BAD ORIGINAL

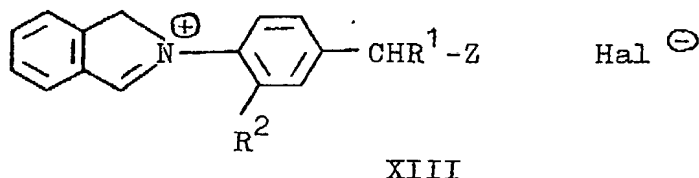
Weiterhin ist es möglich, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, indem man von einem Vorprodukt mit dem gleichen Grundgerüst ausgeht, das aber zusätzlich oder anstelle von Wasserstoffatomen eine oder mehrere reduzierbare und/oder durch Wasserstoff ersetzbare Gruppen und/oder C-C-Mehrfachbindungen und/oder eine C=N-Doppelbindung enthält, und dieses mit wasserstoffabgebenden Mitteln behandelt. Durch Wasserstoff ersetzbar sind insbesondere Hal, OH, Sauerstoff in einer Carbonylgruppe, Benzyl in einer Estergruppe sowie Diazoniumgruppierungen. Reduzierbar ist z. B. die N-Oxid-Gruppe.

Grundsätzlich kommen zur Reduktion, je nachdem, welches Ausgangsmaterial man wählt, alle üblichen in der Literatur beschriebenen Methoden in Frage.

Für katalytische Hydrierungen und/oder Hydrogenolysen sind als Katalysatoren beispielsweise Edelmetall-, Nickel- und Kobalt-Katalysatoren geeignet. Die Edelmetallkatalysatoren können auf Trägern (z. B. Palladium auf Kohle, Calciumcarbonat oder Strontiumcarbonat), als Oxidkatalysatoren (z. B. Platinoxid) oder als feinteilige Metallkatalysatoren vorliegen. Nickel- und Kobaltkatalysatoren werden zweckmäßig als Raney-Metalle, Nickel auch auf Kieselgur oder Bimsstein als Träger eingesetzt. Die Hydrierung kann bei Raumtemperatur und Normaldruck oder auch bei erhöhter Temperatur und/oder erhöhtem Druck durchgeführt werden. Vorzugsweise arbeitet man bei Drucken zwischen 1 und 100 at und bei Temperaturen zwischen -80° und 200° , vor allem zwischen Raumtemperatur und $+100^{\circ}$. Die Umsetzung wird zweckmäßig in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Wasser, Methanol, Äthanol, Isopropanol, n-Butanol, Äthylacetat, Dioxan, Essigsäure oder Tetrahydro-

BAD ORIGINAL

furan durchgeführt; man kann auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander anwenden. Bei der Hydrierung von Mehrfachbindungen und bei der Hydrogenolyse von Benzylgruppen arbeitet man vorzugsweise bei Normaldruck in der Weise, daß man die Hydrierung nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff abbricht. Man kann grundsätzlich in saurem, neutralem oder basischem Bereich arbeiten. Für Verbindungen, die eine C=N-Doppelbindung enthalten, insbesondere die 1H-Isoindoliumsalze XIII



(erhältlich durch Kondensation von XII mit o-Halogenmethylbenzaldehyden), zieht man eine Reduktion in neutralem oder basischem Medium vor.

Ein Sonderfall ist die reduktive Alkylierung von XII mit Phthaldialdehyd, die ebenfalls zu den Isoindolinen I führt. Man setzt entweder zunächst zur Schiffischen Base um und hydriert anschließend unter gleichzeitiger Cyclisierung, oder man führt die Kondensation unter Hydrierungsbedingungen durch, wobei man direkt zu den Isoindolinen I gelangt.

Allgemein anwendbar als Reduktionsmethode ist ferner die Umsetzung mit naszierendem Wasserstoff. Diesen kann man beispielsweise durch Behandlung von Metallen mit Säuren oder

BAD ORIGINAL

Basen erzeugen. So kann man z. B. ein Gemisch von Zink mit Säure oder Alkalilauge, von Eisen mit Salzsäure oder Essigsäure oder von Zinn mit Salzsäure verwenden. Geeignet ist auch die Verwendung von Natrium oder einem anderen Alkalimetall in einem niederen Alkohol wie Äthanol, Isopropanol oder Butanol.

Man kann ferner eine Aluminium-Nickel-Legierung in alkalisch-wässriger Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz von Äthanol, verwenden. Auch Natrium- oder Aluminiumamalgam in wässrig-alkoholischer oder wässriger Lösung sind zur Erzeugung des nascierenden Wasserstoffs geeignet. Die Umsetzung kann auch in heterogener Phase durchgeführt werden, wobei man zweckmäßig eine wässrige und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet. Die angewendeten Reaktionstemperaturen liegen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels.

Als Reduktionsmittel können ferner komplexe Metallhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, oder Natriumborhydrid, z. B. in Gegenwart von Aluminiumchlorid oder von Lithiumbromid, zur Anwendung kommen. Die Reaktionsbedingungen müssen so gewählt werden, daß die Gruppe Z intakt bleibt. Man arbeitet zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z. B. Äther, Tetrahydrofuran, Äthylenglykoldimethyläther. Die Umsetzung wird vorteilhaft durch Kochen des Reaktionsgemisches zu Ende geführt. Die Zersetzung der gebildeten Metallkomplexe kann auf übliche Art, z. B. mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung, erfolgen.

Weitere geeignete Reduktionsmittel sind beispielsweise Natriumdithionit in alkalischer oder ammoniakalischer Lösung; Eisen-(II)-hydroxid; Zinn-(II)-chlorid; Schwefelwasserstoff, Hydrogensulfide, Sulfide und Polysulfide; Jodwasserstoffsäure oder Natriumsulfit.

Es ist ferner möglich, eine Carbonylgruppe nach den aus der Literatur bekannten Methoden von Clemmensen oder Wolff-Kishner zu CH_2 -Gruppen zu reduzieren.

Es ist weiterhin möglich, Hal-Atome, insbesondere aromatisch gebundene Hal-Atome, durch Wasserstoff zu ersetzen, indem man die entsprechenden Hal-Verbindungen in die zugehörigen Organometall-, z. B. Grignard-, Verbindungen umwandelt und diese mit Wasser oder verdünnten Säuren hydrolysiert.

Eine Verbindung der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen solche Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So eignen sich organische und anorganische Säuren, wie z. B. aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diäthylessigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Aminocarbonsäuren, Sulfaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methansulfonsäure, Äthandisulfonsäure, β -Hydroxyäthansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und -disulfonsäuren, Schwefelsäure,

BAD ORIGINAL

Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder Phosphorsäuren, wie Orthophosphorsäure.

Andererseits können die Verbindungen der Formel I ($Z = \text{COOH}$) durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- bzw. Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, wie z. B. die Dimethyl- und Diäthylammonium-, Monoäthanol-, Diäthanol- und Triäthanolammonium-, Cyclohexylammonium-, Dicyclohexylammonium- und Dibenzyläthylendiammonium-Salze.

Umgekehrt können Verbindungen der Formel I aus ihren Säureadditionssalzen durch Behandlung mit starken Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bzw. aus ihren Metall- und Ammoniumsalzen durch Behandlung mit Säuren, vor allem Mineralsäuren wie Salz- oder Schwefelsäure, in Freiheit gesetzt werden.

Falls die Verbindungen der Formel I ein Asymmetriezentrum enthalten, liegen sie gewöhnlich in racemischer Form vor. Weisen sie zwei Asymmetriezentren auf, dann fallen sie bei der Synthese im allgemeinen als Gemische zweier Racemate an, aus denen man in an sich bekannter Weise die einzelnen Racemate, beispielsweise durch mehrmaliges Umkristallisieren aus geeigneten Lösungsmitteln, isolieren und in reiner Form gewinnen kann.

Die Racemate können nach einer Vielzahl bekannter Methoden, wie sie in der Literatur angegeben sind, in ihre optischen Antipoden getrennt werden. So kann man einige racemische Gemische als Eutektika anstatt in Form von Mischkristallen fällen und auf diese Weise trennen, wobei in diesen Fällen auch eine selektive Ausfällung möglich sein kann. Die Methode der chemischen Trennung wird jedoch bevorzugt. Danach werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Hilfsmittel Diastereomere gebildet. So kann man gegebenenfalls eine optisch aktive Base mit der Carboxylgruppe oder eine optisch aktive Säure mit der Aminogruppe einer Verbindung der Formel I umsetzen. Zum Beispiel kann man diastereomere Salze der Verbindungen der Formel I ($Z = \text{COOH}$) mit optisch aktiven Aminen, wie Chinin, Cinchonidin, Brucin, Cinchonin, Hydroxyhydrindamin, Morphin, 1-Phenyläthylamin, 1-Naphthyläthylamin, Phenylloxynaphthylmethylamin, Chinidin, Strychnin, basischen Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, Aminosäureestern, oder mit optisch aktiven Säuren, wie (+)- und (-)-Weinsäure, Dibenzoyl-(+)- und (-)-weinsäure, Diacetyl-(+)- und (-)-weinsäure, Camphersäure, β -Camphersulfonsäure, (+)- und (-)-Mandelsäure, (+)- und (-)-Äpfelsäure, (+)- und (-)-2-Phenylbuttersäure, (+)- und (-)-Dinitrodiphenlsäure oder (+)- und (-)-Milchsäure bilden. In ähnlicher Weise lassen sich Ester-Diastereomere durch Veresterung von Verbindungen der Formel I ($Z = \text{COOH}$) mit optisch aktiven Alkoholen, wie Borneol, Menthol, Octanol-2, herstellen. Der Unterschied in der Löslichkeit der anfallenden diastereomeren Salze bzw. Ester erlaubt die selektive Kristallisation der einen Form und die Regeneration der jeweiligen optisch aktiven Verbindungen aus dem Gemisch.

Die Racemate bzw. Racemat-Gemische können auch mit Hilfe von chromatographischen Methoden getrennt werden. Man kann optisch aktive Trägermaterialien, wie z. B. Weinsäure, Stärke, Rohrzucker, Cellulose oder acetylierte Cellulose und optisch inaktive und/oder optisch aktive Laufmittel zur Trennung in die reinen Enantiomeren verwenden oder ein optisch inaktives Trägermaterial, wie z. B. Kieselgel oder Aluminiumoxid in Kombination mit einem optisch aktiven Laufmittel. Die optischen Antipoden können auch biochemisch unter Anwendung selektiver, enzymatischer Reaktionen getrennt werden. So kann man die racemischen Säuren der Formel I ($Z = \text{COOH}$) einer asymmetrischen Oxydase oder gegebenenfalls Decarboxylase aussetzen, die durch Oxydation oder Decarboxylierung eine Form zerstört, während die andere Form unverändert bleibt. Möglich ist ferner die Verwendung einer Hydrolase bei einem funktionellen Säurederivat des racemischen Gemischs zur bevorzugten Bildung einer optisch aktiven Form. So kann man Ester oder Amide der Säuren der Formel I ($Z = \text{COOH}$) der Einwirkung einer Hydrolase aussetzen, welche das eine Enantiomere selektiv verseift und das andere unverändert läßt.

Weiterhin ist es natürlich möglich, optisch aktive Verbindungen nach den beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Die Verbindungen der Formel I und/oder gegebenenfalls ihre physiologisch unbedenklichen Salze können im Gemisch mit festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Arzneimittelträgern als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägersubstanzen kommen solche organischen oder anorganischen Stoffe in Frage, die für die parenterale, enterale oder topikale Applikation geeignet sind und die

mit den neuen Verbindungen nicht in Reaktion treten, wie beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyäthylenglykole, Gelatine, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline, Cholesterin. Zur parenteralen Applikation dienen insbesondere Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, sowie Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die enterale Applikation eignen sich Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Suppositorien, für die topikale Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die angegebenen Zubereitungen können gegebenenfalls sterilisiert sein oder Hilfsstoffe, wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten.

Die Substanzen werden vorzugsweise in Dosierungen zwischen 1 und 500 mg pro Dosierungseinheit verabreicht.

BAD ORIGINAL

Vor- und nachstehend sind die Temperaturen in Grad Celsius angegeben. "Übliche Aufarbeitung" bedeutet: man stellt das Reaktionsgemisch gegebenenfalls durch Zusatz von Salzsäure oder Natronlauge auf den angegebenen pH-Wert ein, extrahiert mit Äther, Äthylacetat oder Chloroform, trocknet über Natriumsulfat, filtriert, destilliert das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus dem angegebenen Lösungsmittel. DMF = Dimethylformamid.

Beispiel 1

- a) 14,4 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propanal $\text{F. } 58^{\circ}$; herstellbar durch säurekatalysierte Umlagerung von 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propan-1,2-diol werden unter Rühren zu einer Lösung von 25 g Silbernitrat in 200 ml Wasser und 140 ml Äthanol gegeben. Man tropft unter Rühren innerhalb 2 Stunden 360 ml 0,5 N NaOH hinzu, rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff, filtriert ab, arbeitet das Filtrat wie üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148° .

Analog erhält man aus

4-Isoindolino-phenylacetaldehyd
3-Methyl-4-isoindolino-phenylacetaldehyd
3-Fluor-4-isoindolino-phenylacetaldehyd
3-Chlor-4-isoindolino-phenylacetaldehyd
3-Brom-4-isoindolino-phenylacetaldehyd
2-(4-Isoindolino-phenyl)-propanal
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propanal
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propanal

2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propanal
2-(4-Isoindolino-phenyl)-butanal
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-butanal
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-butanal
2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-butanal
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-butanal

durch Oxydation mit Ag_2O :

4-Isoindolino-phenylelessigsäure
3-Methyl-4-isoindolino-phenylelessigsäure
3-Fluor-4-isoindolino-phenylelessigsäure
3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure, F. 175 - 177°
3-Brom-4-isoindolino-phenylelessigsäure, F. 156 - 158°
2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 247°
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 119°
121°
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 175 -
177°
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 143 -
149°
2-(4-Isoindolino-phenyl)-buttersäure
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure, F. 153-155°
2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure

- b) Zu 3 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, gelöst in 20 ml Methanol, wird unter Rühren soviel ätherische Diazomethanlösung zugetropft, bis keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten ist. Nach 20 Minuten dampft man ein.

arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(3-Chlor-4-iso-indolino-phenyl)-propionsäuremethylester, Kp. 172 - 180°/0,01 mm.

Analog erhält man aus den oben genannten Säuren mit Diazomethan

4-Isoindolino-phenylelessigsäure-methylester
3-Methyl-4-isoindolino-phenylelessigsäure-methylester
3-Fluor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-methylester
3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-methylester
3-Brom-4-isoindolino-phenylelessigsäure-methylester
2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionsäure-methylester
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-methyl-
ester
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-methylester
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-methylester
2-(4-Isoindolino-phenyl)-buttersäure-methylester
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-methylester
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-methylester
2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-methylester
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-methylester.

Mit Diazoäthan bzw. Phenyldiazomethan erhält man analog die entsprechenden Äthyl- bzw. Benzylester, z. B.

2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-
benzylester.

- c) 15,1 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure werden in 250 ml äthanolischer Salzsäure 15 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wird eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und wie üblich

aufgearbeitet (pH 5). Man erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureäthylester, F. 70 - 72°, Kp. 190 - 200°/0,01 mm.

Analog erhält man aus den entsprechenden Säuren mit äthanolischer Salzsäure

4-Isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester
3-Methyl-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester
3-Fluor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester
3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester,
Kp. 188°/0,01 mm
3-Brom-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester, F. 85°
2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester, F. 105°
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester,
Kp. 172 - 174°/0,01 mm
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester,
F. 60 - 62°, Kp. 183-191°/0,01 mm
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester,
Kp. 198 - 205°/0,01 mm
2-(4-Isoindolino-phenyl)-buttersäure-äthylester
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-äthylester
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-äthylester,
Kp. 190 - 195°/0,05 mm
2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-äthylester,
Kp. 205 - 208°/0,02 mm
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-äthylester

sowie durch Umsetzung mit HCl in Methanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol, sek.-Butanol, tert.-Butanol, n-Pentanol, Isopentanol, n-Hexanol, n-Heptanol, n-Octanol, 2-Äthyl-hexanol, n-Nonanol bzw. n-Decanol

die entsprechenden Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-,
n-Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-,
n-Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-,
2-Äthyl-hexyl-, n-Nonyl- bzw. n-Decylester, z. B.
2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-

- methylester, Kp. $172 - 180^{\circ}/0,01 \text{ mm}$
- n-propylester, Kp. $200 - 205^{\circ}/0,05 \text{ mm}$
- isopropylester
- n-butylester
- isobutylester
- sek.-butylester
- tert.-butylester
- n-pentylester
- isopentylester
- n-hexylester
- n-heptylester
- n-octylester
- (2-äthyl-hexylester)
- n-nonylester
- n-decylester.

Beispiel 2

- a) 1 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propanal wird in einem Gemisch von 20 ml Essigsäure und 20 ml Benzol auf $0 - 4^{\circ}$ abgekühlt und unter Rühren innerhalb von 10 Minuten mit einer Lösung von 0,25 g CrO_3 in 1 ml Wasser und 20 ml Essigsäure versetzt. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur werden 10 ml Methanol zugegeben, dann wird mit Wasser verdünnt. Man extrahiert mit Äther, schüttelt die

Ätherphase mit 4 %iger NaOH aus, arbeitet die alkalischen Auszüge wie üblich auf (pH 5,2 - 5,4) und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148°.

- b) 6 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure und 1 g Äthanol werden in 80 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 4,2 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man läßt 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen, filtriert den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, dampft ein und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester, F. 70 - 72°.
- c) 7 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure und 4 g 2-Diäthylamino-äthylchlorid-hydrochlorid werden in einer aus 1,07 g Na und 70 ml Isopropanol bereiteten Lösung 8 Stunden gekocht. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf (pH 9) und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-(2-diäthylamino-äthylester), Kp. 225 - 230°/0,05 mm.

Man kann auch das Na-Salz der Säure mit einer äquimolaren Menge 2-Diäthylaminoäthylchlorid umsetzen.

Analog erhält man mit 2-Dimethylaminoäthylchlorid, 2-Pyrrolidinoäthylchlorid, 2-Piperidinoäthylchlorid, 2-Morpholinoäthylchlorid, 3-Dimethylaminopropylchlorid, 3-Diäthylaminopropylchlorid, 3-Pyrrolidinopropylchlorid, 3-Piperidino-
propylchlorid bzw. 3-Morpholinopropylchlorid

2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-
-2-dimethylamino-äthylester
-2-pyrrolidino-äthylester
-2-piperidino-äthylester

-2-morpholino-äthylester
-3-dimethylamino-propylester
-3-diäthylamino-propylester
-3-pyrrolidino-propylester
-3-piperidino-propylester
-3-morpholino-propylester

sowie mit den anderen oben genannten Säuren der Formel I
(Z = COOH) die entsprechenden Ester.

Beispiel 3

6,8 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-1-propanol [erhältlich durch Reaktion von 2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-1-propanol mit o-Xylylendibromid] werden in 40 ml 10 %iger H_2SO_4 gelöst. Man gibt 2,5 g $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$ hinzu, rührt zwei Stunden bei 60° , kühlt ab, arbeitet wie üblich auf und erhält nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148° .

Analog erhält man aus

2-(4-Isoindolino-phenyl)-äthanol
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-äthanol
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-äthanol
2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-äthanol
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-äthanol
2-(4-Isoindolino-phenyl)-1-propanol
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-1-propanol
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-1-propanol
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-1-propanol
2-(4-Isoindolino-phenyl)-1-butanol

2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-1-butanol
2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-1-butanol
2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-1-butanol
2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-1-butanol

durch Oxydation die entsprechenden Carbonsäuren.

Beispiel 4

6,5 g 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-1-propanol werden in einem Gemisch aus 50 ml Essigsäure und 40 ml Benzol unter Rühren auf 5° abgekühlt. Man tropft innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 1,6 g CrO₃ in 20 ml Essigsäure und 2 ml Wasser hinzu, läßt 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen, gibt 10 ml Methanol zu, arbeitet wie üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 175 - 177°.

Beispiel 5

In eine Lösung von 1-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-äthyl-lithium (erhältlich durch Zutropfen von 30 ml einer 20 %igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu einer Lösung von 23,7 g 1-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-äthylbromid in 220 ml absolutem Äther bei -60° und halbstündiges Rühren bei -60°) wird bei -20° ein trockener CO₂-Strom eingeleitet. Nach 2 Stunden gießt man in Wasser, arbeitet wie üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 119 - 121°.

Beispiel 6

a) Eine Lösung von roher 2-Methyl-2-(3-chlor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure [erhältlich durch Alkylierung von 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäurediäthylester

mit CH_3J in Gegenwart von NaH in DMF und Verseifen von 18,5 g des erhaltenen 2-Methyl-2-(3-chlor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäurediäthylesters mit äthanolischem KOH unter N_2 in 200 ml Essigsäure und 200 ml 15 %iger HCl wird unter N_2 bis zum Ende der CO_2 -Entwicklung gekocht. Nach Abkühlen und der üblichen Aufarbeitung (pH 5) erhält man 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148° .

Analog erhält man durch Decarboxylierung von

2-(4-Isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Methyl-2-(4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Methyl-2-(3-methyl-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Methyl-2-(3-fluor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Methyl-2-(3-brom-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Äthyl-2-(4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Äthyl-2-(3-methyl-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Äthyl-2-(3-fluor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Äthyl-2-(3-chlor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure
 2-Äthyl-2-(3-brom-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure

die entsprechenden 2-(4-Isoindolino-phenyl)-essig-,
 -propion- und -buttersäuren.

- b) 7,5 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure und 15 g Vinylacetat werden mit 0,15 g Quecksilberacetat 40 Minuten geschüttelt. Danach erhitzt man zum Sieden, gibt 1 Tropfen H_2SO_4 zu, kocht 3 Stunden, gibt 200 mg Natriumacetat zu, dampft ein und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-vinylester, Kp. $203 - 205^\circ/0,05 \text{ mm}$.

- c) Zu einer Lösung von 7,5 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure in 120 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 1,5 g NaH zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei 25°, kühlt ab, tropft bei 5° eine Lösung von 3,6 g Allylbromid in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu und rührt erneut 24 Stunden bei 25°. Nach dem Eindampfen und üblicher Aufarbeitung erhält man 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-allylester, Kp. 204 - 209°/0,01 mm.

Beispiel 7

19,5 g 2-Methyl-2-(3-chlor-4-isoindolino-phenyl)-malonsäure-monoäthylester (erhältlich durch partielle Verseifung des Diäthylesters mit 1 Mol KOH in Äthanol und Ansäuern) werden bei 18 Torr langsam bis zum Ende der CO₂-Entwicklung auf 100 - 130° erhitzt. Man erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester, F. 70 - 72°.

Beispiel 8

17,5 g 2-Methyl-2-(3-methyl-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säureäthylester (erhältlich durch Carboxylierung von 3-Methyl-4-isoindolino-phenyl-aceton und nachfolgende Methylierung) werden mit 250 ml 50 %iger KOH 45 Minuten bei 90° unter N₂ gerührt. Man kühlt ab, gibt Wasser und HCl bis pH 10 hinzu, wäscht mit Äther, arbeitet wie üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 119-121°.

Analog erhält man aus

2-(4-Isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säureäthylester
2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säureäthylester

2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säureäthyl-
ester

2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säureäthyl-
ester

2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säureäthylester

2-Methyl²(4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säureäthylester

2-Methyl²(3-methyl-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-
säureäthylester

2-Methyl²(3-fluor-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säure-
äthylester

2-Methyl²(3-chlor-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säure-
äthylester

2-Methyl²(3-brom-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säure-
äthylester

2-Äthyl²(4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säureäthylester

2-Äthyl²(3-methyl-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-
säureäthylester

2-Äthyl²(3-fluor-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säure-
äthylester

2-Äthyl²(3-chlor-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säure-
äthylester

2-Äthyl²(3-brom-4-isoindolino-phenyl)-butan-3-on-säure-
äthylester

bzw. aus den entsprechenden Methylestern durch Säurespaltung
die entsprechenden 4-Isoindolino-phenyl-essig-, -propion-
und -buttersäuren.

Beispiel 9

- a) 4 g 2-(3-Chlor-4-amino-phenyl)-propionsäure (F. 114 - 115°;
erhältlich aus 2-(3-Chlor-4-amino-phenyl)-propionitril
durch Verseifen mit 25 %iger HCl), 5,5 g o-Xylylendibromid

und 5,5 g gepulvertes K_2CO_3 werden in 40 ml absolutem Äthanol 6 Stunden gekocht. Danach wird das Reaktionsgemisch, in dem 2-[3-Chlor-4-(o-brommethyl-benzylamino)-phenyl]-propionsäure in Form ihres Kaliumsalzes intermediär gebildet wird, abgekühlt, filtriert und eingedampft. Man erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148° (Äthylacetat).

Analog erhält man aus

4-Amino-phenylelessigsäure
3-Methyl-4-amino-phenylelessigsäure
3-Fluor-4-amino-phenylelessigsäure
3-Chlor-4-amino-phenylelessigsäure
3-Brom-4-amino-phenylelessigsäure
2-(4-Aminophenyl)-propionsäure
2-(3-Methyl-4-aminophenyl)-propionsäure
2-(3-Fluor-4-aminophenyl)-propionsäure
2-(3-Brom-4-aminophenyl)-propionsäure
2-(4-Aminophenyl)-buttersäure
2-(3-Methyl-4-aminophenyl)-buttersäure
2-(3-Fluor-4-aminophenyl)-buttersäure
2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-buttersäure
2-(3-Brom-4-aminophenyl)-buttersäure

bzw. aus den entsprechenden Estern der genannten 4-Amino-phenylelessig-, -propion- bzw. -buttersäuren, insbesondere den Methyl-, Äthyl- und n-Propylestern, wie z. B.

2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure-methylester
2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure-äthylester
2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure-n-propylester

BAD ORIGINAL

2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure-n-butylester
2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure-isobutylester
2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure-n-pentylester

durch Umsetzung mit o-Xylylendibromid bzw. o-Xylylendi-
chlorid die entsprechenden Isoindolin-derivate.

- b) 3,02 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure
werden in 50 ml Äthanol gelöst und mit der berechneten
Menge äthanolischer NaOH versetzt. Nach Zugabe von 50 ml
Diäthyläther und Filtration erhält man das Natriumsalz
der 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure.
- c) 3,02 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure werden
in 50 ml Äthanol gelöst und mit der berechneten Menge
äthanolischer HCl versetzt. Nach Zugabe von 50 ml Diäthyl-
äther und Filtration erhält man das Hydrochlorid der
2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure.

Analog erhält man aus den entsprechenden 4-Isoindolino-
phenylessig-, -propion- bzw. -buttersäuren durch Umsetzung
mit Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxiden bzw.
Aminen oder mit Säuren die entsprechenden Salze.

- d) 1 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-methyl-
ester wird in 10 ml 15 %iger Salzsäure 90 Minuten auf 50°
erwärmt. Man kühlt ab, arbeitet wie üblich auf (pH 5) und
erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure,
F. 148°.

Analog lassen sich die übrigen unter die Formel I fallenden
Ester zu den entsprechenden Säuren verseifen.

- e) 1 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester wird mit 1 g KOH in 10 g Äthanol 4 Stunden gekocht. Man arbeitet wie üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148°.

Analog lassen sich die übrigen unter die Formel I fallenden Ester zu den freien Säuren verseifen.

Beispiel 10

13 g 2-(3-Methyl-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-propionsäure (erhältlich durch Reaktion von 2-(3-Methyl-4-amino-phenyl)-propionsäure mit 2-Brommethyl-dibenzyläther und anschließende hydrogenolytische Ätherspaltung) werden bei 80° in 150 g Polyphosphorsäure eingetragen, auf 110° erwärmt und 10 Minuten bei 110° gehalten. Man kühlt ab, gibt das Reaktionsgemisch in Eiswasser und arbeitet wie üblich auf*. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 119 - 121°.

Analog erhält man aus

4-o-Hydroxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure
3-Methyl-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure
3-Fluor-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure
3-Chlor-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure
3-Brom-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure
2-(4-o-Hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-propionsäure
2-(3-Fluor-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-propionsäure
2-(3-Chlor-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-propionsäure

* (pH 5)

2-(3-Brom-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-propion-
säure

2-(4-o-Hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-buttersäure

2-(3-Methyl-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-
buttersäure

2-(3-Fluor-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-butter-
säure

2-(3-Chlor-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-butter-
säure

2-(3-Brom-4-o-hydroxymethylbenzylamino-phenyl)-butter-
säure

mit Polyphosphorsäure die entsprechenden Isoindolin-derivate.

Beispiel 11

11,3 g 2-(3-Brom-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenyl)-propionsäure (erhältlich durch Kondensation von 2-(3-Brom-4-amino-phenyl)-propionsäureäthylester mit o-Methoxymethylbenzaldehyd, Hydrierung der C=N-Bindung und alkalische Verseifung) werden in 50 ml 65 %iger HBr und 20 ml Essigsäure 2 Stunden gekocht. Man kühlt ab, versetzt mit Eiswasser, arbeitet wie üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148 - 149°.

Analog erhält man aus

4-o-Methoxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure

3-Methyl-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure

3-Fluor-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure

3-Chlor-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure

3-Brom-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenylelessigsäure

2-(4-o-Methoxymethylbenzylamino-phenyl)-propionsäure

2046992

- 2-(3-Methyl-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenyl)-
propionsäure
- 2-(3-Fluor-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenyl)-propion-
säure
- 2-(3-Chlor-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenyl)-propion-
säure
- 2-(4-o-Methoxymethylbenzylamino-phenyl)-buttersäure
- 2-(3-Methyl-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenyl)-butter-
säure
- 2-(3-Fluor-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenyl)-butter-
säure
- 2-(3-Chlor-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenyl)-butter-
säure
- 2-(3-Brom-4-o-methoxymethylbenzylamino-phenyl)-butter-
säure

mit HBr/Essigsäure die entsprechenden Isoindolin-derivate.

Beispiel 12

19,5 g 2-(3-Methyl-4-o-aminomethylbenzylamino-phenyl)-propion-
säure-dihydrochlorid (erhältlich durch Reaktion von 2-Brom-
methyl-benzonitril mit 2-(3-Methyl-4-aminophenyl)-propionsäure-
äthylester, Verseifung und katalytische Hydrierung der
Nitrilgruppe) werden mit etwa 100 g Sand verrieben und bis
Schmelzen erhitzt. Nach Beendigung der NH_3 -Abspaltung läßt
man erkalten, fügt wässrige Natronlauge zu, arbeitet wie
üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-
propionsäure, F. 119 - 121°.

Analog erhält man aus den Dihydrochloriden von

- 4-(o-Aminomethyl-benzylamino)-phenylessigsäure
- 3-Methyl-4-(o-aminomethyl-benzylamino)-phenylessigsäure
- 3-Fluor-4-(o-aminomethyl-benzylamino)-phenylessigsäure

BAD ORIGINAL

209814/1654

3-Chlor-4-(o-aminomethyl-benzylamino)-phenyllessigsäure
3-Brom-4-(o-aminomethyl-benzylamino)-phenyllessigsäure
2-(4-o-Aminomethylbenzylamino-phenyl)-propionsäure
2-(3-Fluor-4-o-aminomethylbenzylamino-phenyl)-propion-
säure
2-(3-Chlor-4-o-aminomethylbenzylamino-phenyl)-propion-
säure
2-(3-Brom-4-o-aminomethylbenzylamino-phenyl)-propionsäure
2-(4-o-Aminomethylbenzylamino-phenyl)-buttersäure
2-(3-Methyl-4-o-aminomethylbenzylamino-phenyl)-buttersäure
2-(3-Fluor-4-o-aminomethylbenzylamino-phenyl)-buttersäure
2-(3-Chlor-4-o-aminomethylbenzylamino-phenyl)-buttersäure
2-(3-Brom-4-o-aminomethylbenzylamino-phenyl)-buttersäure

durch thermische Cyclisierung die entsprechenden Isoindolin-
derivate.

Beispiel 13

Man tropft eine Lösung von 3,5 g NaNO_2 in 10 ml Wasser bei 0° zu einer Lösung von 14,1 g 2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure in 125 ml 15 %iger Salzsäure. Anschließend werden 12 ml einer 40 %igen HBF_4 -Lösung zugetropft. Man puffert auf pH 5 - 6 ab, saugt das ausgefallene Diazonium-tetrafluoroborat ab, wäscht es mit Wasser, trocknet es und trägt es portionsweise in 100 ml siedendes Xylol ein. Nach Beendigung der Zersetzung dampft man ein, arbeitet wie üblich auf (Kohlezusatz, pH 5) und erhält nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. $175 - 177^\circ$.

Analog erhält man aus

3-Amino-4-isoindolino-phenyllessigsäure bzw.
2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure

2046992

bzw. aus den entsprechenden Estern durch Diazotieren und Umsetzen mit HBF_4 die entsprechenden 3-Fluor-Verbindungen.

Beispiel 14

22 g 2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure (erhältlich aus 2-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-propionsäure durch Umsetzen mit Isoindolin und anschließende Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle) werden in 150 ml Wasser und 50 ml konzentrierter HCl gelöst, bei 0 - 5° mit 5,3 g NaNO_2 in 12 ml Wasser versetzt, zu einer heißen Cu_2Cl_2 -Lösung (erhalten durch Reduktion von 16 g CuSO_4 mit SO_2 in 100 ml Wasser in Gegenwart von 20 g NaCl) langsam zugetropft, weitere 30 Minuten auf 90 - 95° erhitzt, abgekühlt, mit H_2S gesättigt und filtriert. Das Filtrat wird wie üblich (pH 5 - 5,5) aufgearbeitet. Man erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148°.

Analog erhält man aus

3-Amino-4-isoindolino-phenylelessigsäure bzw.

2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure

bzw. aus den entsprechenden Estern (insbesondere den Methyl-, Äthyl- oder n-Propylestern), wie z. B.

2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-methylester

2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester

2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-n-propylester

durch Diazotieren und Umsetzen mit Cu_2Cl_2 die entsprechenden 3-Chlor-Verbindungen.

BAD ORIGINAL

209814/1654

Beispiel 15

14,1 g 2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure (erhältlich durch Umsetzung von 2-(3-Nitro-4-bromphenyl)-propionsäure mit Isoindolin und anschließende katalytische Hydrierung) werden in 30 ml Wasser und 6 ml konzentrierter H_2SO_4 gelöst, bei 0 - 5° mit einer Lösung von 3,5 g NaNO_2 in 10 ml Wasser tropfenweise versetzt, zu einer siedenden Lösung von 3,3 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 7,7 g NaBr und 1 g Kupferpulver (vorher 4 Stunden gekocht und dann mit 0,13 g Na_2SO_3 versetzt) getropft, 30 Minuten auf 95° erwärmt, abgekühlt, mit H_2S gesättigt, filtriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet (pH 5). Man erhält 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148 - 149°.

Analog erhält man aus

3-Amino-4-isoindolino-phenylelessigsäure bzw.

2-(3-Amino-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure

bzw. aus den entsprechenden Estern durch Diazotieren und Umsetzen mit NaBr in Gegenwart von Kupfersulfat die entsprechenden 3-Brom-verbindungen.

Beispiel 16

15,8 g 3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester werden in 100 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 3 g NaH 3 Stunden bei 30° unter N_2 gerührt. Dabei bildet sich das Na-Derivat des Esters. Man tropft 8 g Methyljodid hinzu, rührt 24 Stunden bei 30°, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester, F. 70 - 72°.

END ORIGINAL

Analog erhält man aus den Estern, insbesondere den niederen Alkylestern, von 4-Isoindolino-, 3-Methyl-4-isoindolino-, 3-Fluor-4-isoindolino-, 3-Chlor-4-isoindolino- bzw. 3-Brom-4-isoindolino-phenylelessigsäure über deren Na-Derivate durch Reaktion mit Methyljodid (bzw. Äthylbromid oder Äthyljodid) die entsprechenden 2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionsäure-ester (bzw. -buttersäureester).

Beispiel 17

Zu einer Lösung von 19,5 g α -Brom-3-chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester (erhältlich durch Bromierung von 3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester) in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei -20° 25 ml einer ätherischen 2M Lösung von CH_3Li , arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureäthylester, F. $70 - 72^{\circ}$.

Analog erhält man aus

α -Brom-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester

α -Brom-3-methyl-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester

α -Brom-3-fluor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester

$\alpha,3$ -Dibrom-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester

bzw. aus den entsprechenden Methyl- bzw. Propylestern durch Umsetzung mit CH_3Li (bzw. $\text{C}_2\text{H}_5\text{Li}$) die entsprechenden 2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionsäureester (bzw. -buttersäureester).

Beispiel 18

14 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionitril (herstellbar aus 2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionitril und o-Xylylen-

BAD ORIGINAL

bromid) werden in 200 ml Äthanol und 20 ml Wasser mit 20 g KOH 40 Stunden gekocht, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet (pH 5). Man erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148°.

Analog erhält man durch alkalische Hydrolyse von

- 4-Isoindolino-phenylacetonitril
- 3-Methyl-4-isoindolino-phenylacetonitril
- 3-Fluor-4-isoindolino-phenylacetonitril
- 3-Chlor-4-isoindolino-phenylacetonitril
- 3-Brom-4-isoindolino-phenylacetonitril
- 2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionitril
- 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionitril
- 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionitril
- 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionitril
- 2-(4-Isoindolino-phenyl)-butyronitril
- 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-butyronitril
- 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-butyronitril
- 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-butyronitril
- 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-butyronitril

die entsprechenden Carbonsäuren.

Beispiel 19

14 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionitril werden mit 60 ml Essigsäure und 60 ml konzentrierter Salzsäure 2 Stunden unter Stickstoff gekocht. Man dampft ein, löst in verdünnter NaOH, wäscht mit Äthylacetat, arbeitet wie üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148°.

Analog erhält man durch saure Hydrolyse der in Beispiel 14 genannten Nitrile die entsprechenden Carbonsäuren.

Beispiel 20

3 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureamid (erhältlich durch partielle Hydrolyse des Nitrils) und 5 g KOH werden in 100 ml Äthanol unter Stickstoff 3 Stunden gekocht. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf (pH 5) und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148°.

Analog erhält man durch alkalische Hydrolyse von

- 4-Isoindolino-phenylacetamid
- 3-Methyl-4-isoindolino-phenylacetamid
- 3-Fluor-4-isoindolino-phenylacetamid
- 3-Chlor-4-isoindolino-phenylacetamid
- 3-Brom-4-isoindolino-phenylacetamid
- 2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionsäureamid
- 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureamid
- 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureamid
- 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureamid
- 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureamid
- 2-(4-Isoindolino-phenyl)-buttersäureamid
- 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-buttersäureamid
- 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäureamid
- 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäureamid
- 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-buttersäureamid

die entsprechenden Carbonsäuren.

Beispiel 21

20 g 3-Chlor-4-isoindolino-phenylthioessigsäure-morpholid (erhältlich aus 3-Chlor-4-isoindolino-acetophenon durch Umsetzen mit Morpholin und Schwefel) werden 2 Stunden in 100 ml konzentrierter HCl gekocht. Man läßt 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, dampft ein, arbeitet wie üblich auf (pH 5) und erhält 3-Chlor-4-isoindolino-phenylessigsäure, F. 175 - 177°.

Analog erhält man aus

4-Isoindolino-phenylthioessigsäure-morpholid
3-Methyl-4-isoindolino-phenylthioessigsäure-morpholid
3-Fluor-4-isoindolino-phenylthioessigsäure-morpholid
3-Brom-4-isoindolino-phenylthioessigsäure-morpholid

mit HCl die entsprechenden Phenylessigsäuren.

Beispiel 22

10 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäurechlorid (erhältlich aus der Säure und SOCl_2) werden mit 100 ml absolutem n-Propanol 3 Stunden auf 95° erwärmt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-n-propylester, Kp. 200 + 205°/0,05 mm.

Analog erhält man aus den Säurechloriden entsprechend der Formel I (COCl an Stelle von Z) mit den entsprechenden Alkoholen die entsprechenden Ester.

Beispiel 23

9 g 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäurechlorid werden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 3 g Kalium-tert.-butylat versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur, saugt ab, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-tert.-butylester, Kp. 208 - 218°/0,01 mm.

Beispiel 24

10,5 g 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-imino-äthyläther-hydrochlorid (erhältlich aus dem Nitril und Äthanol/HCl) werden mit 250 ml Wasser 1 Stunde gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureäthylester, F. 70 - 72°.

Beispiel 25

Man löst 17,6 g 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-acrylsäure-äthylester (erhältlich durch Reaktion von 2-Fluoranilin mit o-Xylylenbromid zu 2-Isoindolino-fluorbenzol, Acylierung mit Äthoxalylchlorid/ AlCl_3 zu 3-Fluor-4-isoindolino-phenyl-glyoxylsäure-äthylester vom F. 122 - 123°, Reaktion mit CH_3MgI und Hydrolyse zu 2-Hydroxy-2-(3-fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester vom F. 83 - 85° und Wasserabspaltung mit Polyphosphorsäure) in 200 ml Methanol und 100 ml Äthylacetat, hydriert an 8 g Palladiumkohle (5 g) bei Raumtemperatur und 1 at bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme, filtriert vom Katalysator ab, dampft ein, destilliert den Rückstand und erhält 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäureäthylester, F. 60 - 62°.

Analog erhält man aus

2-(4-Isoindolino-phenyl)-acrylsäure
 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-acrylsäure
 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-acrylsäure
 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-acrylsäure
 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-acrylsäure
 2-(4-Isoindolino-phenyl)-2-butensäure
 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-2-butensäure
 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-2-butensäure
 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-2-butensäure
 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-2-butensäure
 2-(4-Isoindolino-phenyl)-3-butensäure
 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-3-butensäure
 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-3-butensäure
 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-3-butensäure
 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-3-butensäure

bzw. aus den Estern, insbesondere den niederen Alkylestern, z. B. den Methyl-, Äthyl- oder n-Propylestern, dieser Säuren durch katalytische Hydrierung die entsprechenden 2-Arylpropion- bzw. -buttersäuren bzw. deren Ester.

Beispiel 26

Rohes 2-[2-Chlor-4-(1-äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-1H-isoindoliumbromid [erhalten durch 3stündiges Kochen von 22 g 2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure-äthylester mit 20 g o-Brommethyl-benzaldehyd in 300 ml Toluol unter N₂ und Eindampfen] wird in 400 ml Äthanol gelöst und an 1 g Platin bis zur Aufnahme von 1 Mol H₂ bei 25° und Normaldruck hydriert. Man filtriert, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester, F. 70 - 72°.

Analog erhält man aus

- 2-(4-Äthoxycarbonyl-methyl)-phenyl-1H-isoindoliumbromid
2-(2-Methyl-4-äthoxycarbonyl-methyl)-phenyl-1H-iso-
indoliumbromid
2-(2-Fluor-4-äthoxycarbonyl-methyl)-phenyl-1H-iso-
indoliumbromid
2-(2-Chlor-4-äthoxycarbonyl-methyl)-phenyl-1H-iso-
indoliumbromid
2-(2-Brom-4-äthoxycarbonyl-methyl)-phenyl-1H-isoindolium-
bromid
2-[4-(1-Äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-1H-isoindolium-
bromid
2-[2-Methyl-4-(1-äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-1H-iso-
indoliumbromid
2-[2-Fluor-4-(1-äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-1H-iso-
indoliumbromid
2-[2-Brom-4-(1-äthoxycarbonyl-äthyl)-phenyl]-1H-iso-
indoliumbromid
2-[4-(1-Äthoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-1H-isoindolium-
bromid
2-[2-Methyl-4-(1-äthoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-1H-
isoindoliumbromid
2-[2-Fluor-4-(1-äthoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-1H-
isoindoliumbromid
2-[2-Chlor-4-(1-äthoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-1H-
isoindoliumbromid
2-[2-Brom-4-(1-äthoxycarbonyl-propyl)-phenyl]-1H-iso-
indoliumbromid

bzw. den entsprechenden Methylester-Salzen durch katalytische Hydrierung die entsprechenden Isoindolin-derivate.

Beispiel 27

20 g 2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure und 14 g Phthal-dialdehyd werden in 200 ml Benzol 30 Minuten gekocht. Man entfernt das Lösungsmittel, löst den Rückstand in 200 ml Essigsäure, hydriert an 1 g 10 %iger Pd-Kohle bis zum Stillstand, filtriert, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure, F. 148°.

Beispiel 28

15 g 3-Chlor-4-isoindolino-phenylglyoxylsäure (erhältlich durch Reaktion von 2-o-Chlorphenyl-isoindolin mit Äthoxalylchlorid/ AlCl_3 und anschließende Verseifung des Esters) werden mit 2 g rotem Phosphor und 200 ml 57 %iger HJ 1 Stunde unter N_2 gekocht. Man kühlt ab, arbeitet wie üblich auf (pH 5,5) und erhält 3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure, F. 175 - 177°.

Analog erhält man aus

- 4-Isoindolino-phenylglyoxylsäure
- 3-Methyl-4-isoindolino-phenylglyoxylsäure
- 3-Fluor-4-isoindolino-phenylglyoxylsäure
- 3-Brom-4-isoindolino-phenylglyoxylsäure

mit HJ/P die entsprechenden 4-Isoindolino-phenylelessigsäuren.

Beispiel 29

Eine Lösung von 7 g 3-Chlor-4-isoindolino-mandelsäure (erhältlich durch Reduktion von 3-Chlor-4-isoindolino-phenylglyoxylsäureäthylester mit NaBH_4 und anschließende Verseifung)

in 75 ml Essigsäure wird in eine Lösung von 7 g SnCl_2 in 25 ml konzentrierter Salzsäure eingetragen. Man kocht das Gemisch 3,5 Stunden unter N_2 , gibt Natronlauge bis pH 2 zu und leitet H_2S bis zum Ende der Fällung ein. Nach Filtration und üblicher Aufarbeitung erhält man 3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure, F. $175 - 177^\circ$.

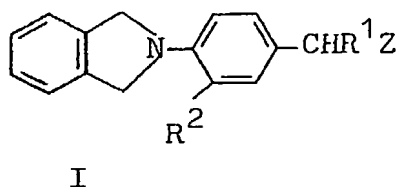
Analog erhält man durch Reduktion von

- 4-Isoindolino-mandelsäure
- 3-Methyl-4-isoindolino-mandelsäure
- 3-Fluor-4-isoindolino-mandelsäure
- 3-Brom-4-isoindolino-mandelsäure
- 2-Hydroxy-2-(4-isoindolino-phenyl)-propionsäure
- 2-Hydroxy-2-(3-methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure
- 2-Hydroxy-2-(3-fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure
- 2-Hydroxy-2-(3-chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure
- 2-Hydroxy-2-(3-brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure
- 2-Hydroxy-2-(4-isoindolino-phenyl)-buttersäure
- 2-Hydroxy-2-(3-methyl-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure
- 2-Hydroxy-2-(3-fluor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure
- 2-Hydroxy-2-(3-chlor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure
- 2-Hydroxy-2-(3-brom-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure

die entsprechenden 4-Isoindolino-phenyl-essig-, -propion- bzw. -buttersäuren.

BAD COPY

(1) Isoindolin-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

Z eine freie oder veresterte Carboxylgruppe,

R¹ H, CH₃ oder C₂H₅,

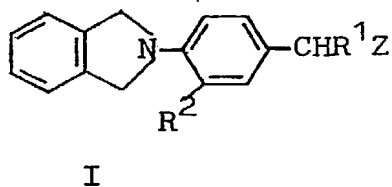
R² H, CH₃, F, Cl oder Br bedeuten,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia bis Ih.
3. 4-Isoindolino-phenylelessigsäure.
4. 3-Methyl-4-isoindolino-phenylelessigsäure.
5. 3-Fluor-4-isoindolino-phenylelessigsäure.
6. 3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure.
7. 3-Brom-4-isoindolino-phenylelessigsäure.
8. 2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionsäure.
9. 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure.
10. 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure.
11. 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure.
12. 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure.
13. 2-(4-Isoindolino-phenyl)-buttersäure.

14. 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure.
15. 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure.
16. 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure.
17. 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure.
18. 3-Chlor-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester.
19. 3-Brom-4-isoindolino-phenylelessigsäure-äthylester.
20. 2-(4-Isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester.
21. 2-(3-Methyl-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester.
22. 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester.
23. 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-methylester.
24. 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester.
25. 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-n-propylester.
26. 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-(2-diäthyl-
amino-äthylester).
27. 2-(3-Brom-4-isoindolino-phenyl)-propionsäure-äthylester.
28. 2-(3-Fluor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-äthylester.
29. 2-(3-Chlor-4-isoindolino-phenyl)-buttersäure-äthylester.

30. Verfahren zur Herstellung von Isoindolin-Derivaten der Formel I.



worin

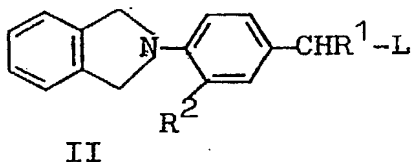
Z eine freie oder veresterte Carboxylgruppe,

R¹ H, CH₃ oder C₂H₅ und

R² H, CH₃, F, Cl oder Br bedeuten,

sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

eine Verbindung der Formel II



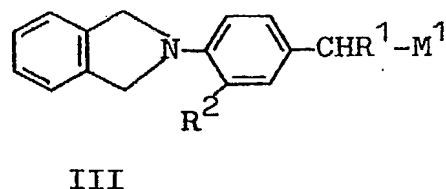
worin

L CHO oder CH₂OH bedeutet und

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit oxydierenden Mitteln behandelt,

oder daß man eine Verbindung der Formel III



worin

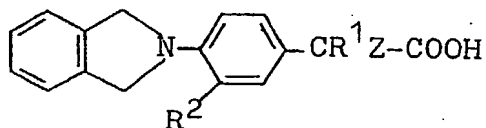
M¹ ein Äquivalent eines Metallatoms oder Mg-Hal und

Hal Cl, Br oder J bedeuten und R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit CO₂ umgesetzt,

oder daß man eine Verbindung der Formel IV

worin
 R^1 , R^2 und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

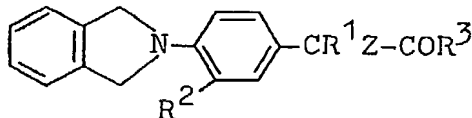


IV

mit decarboxylierenden Mitteln behandelt,

oder daß man eine Verbindung der Formel V

worin
 R^3 H, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen oder Phenyl bedeutet und
 R^1 , R^2 und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

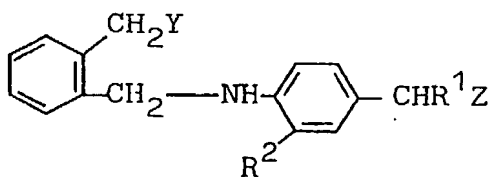


V

mit einer starken Base behandelt

oder daß man eine Verbindung der Formel VI

worin
Y Hal, NH_2 , eine gegebenenfalls reaktionsfähig veresterte oder verätherte Hydroxygruppe bedeutet, und
 R^1 , R^2 und Z die oben angegebene Bedeutung haben,



VI

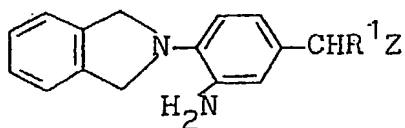
mit cyclisierenden Mitteln behandelt,

oder daß man in einer Verbindung der Formel VII

2046992

worin

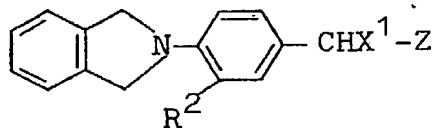
R^1 und Z die oben angegebene
Bedeutung haben,



VII

die Aminogruppe nach Diazotierung gegen den Rest R^2
austauscht,

oder daß man eine Verbindung der Formel VIII mit einer
Verbindung der Formel IX



VIII



IX

worin

der eine der Reste X^1 bzw. X^2 ein Äquivalent eines
Metallatoms, $MgHal$, CdR^4 oder
 ZnR^4 ,

der andere Hal und

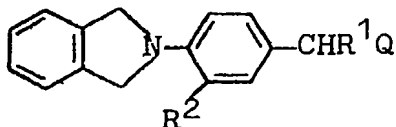
R^4 CH_3 oder C_2H_5 bedeuten und
 R^1 , R^2 und Z die oben angegebene
Bedeutung haben,

umsetzt

oder daß man in einer Verbindung der Formel X

worin

Q eine gegebenenfalls
funktionell abgewandelte
COOH-Gruppe bedeutet und
 R^1 und R^2 die oben angegebene
Bedeutung haben,



X

209814/1654

den Rest Q durch Behandeln mit solvolysierenden, thermolysierenden oder esterbildenden Mitteln in den Rest Z umwandelt, oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, worin sich jedoch zusätzlich eine oder mehrere reduzierbare und/oder durch Wasserstoff ersetzbare Gruppen und/oder C-C-Mehrfachbindungen und/oder eine C=N-Doppelbindung befinden, mit reduzierenden Mitteln behandelt und/oder eine Verbindung der Formel I in ihre Racemate und/oder optischen Antipoden spaltet und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in ihre physiologisch unbedenklichen Salze überführt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Base bzw. Säure aus ihren Salzen in Freiheit setzt.

31. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Hilfs- oder Trägerstoff und gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem weiteren Wirkstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
32. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Dosis einer Verbindung der Formel I neben mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Zusatzstoff.
33. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend 1 bis 500 mg einer Verbindung der Formel I neben mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Zusatzstoff.